

# Perspektiven der Biotechnologie in der modernen Medizin

Hauser, Hansjörg

Veröffentlicht in:  
Jahrbuch 1999 der Braunschweigischen  
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.103-114



J. Cramer Verlag, Braunschweig

HANSJÖRG HAUSER, Braunschweig

## Perspektiven der Biotechnologie in der modernen Medizin

Die effiziente Überführung von Grundlagenkenntnissen in technische Anwendungen und die industrielle Nutzung derselben ist eine ökonomische Notwendigkeit moderner Industriegesellschaften. In der Chemie wird dies seit über 150 Jahren mit Erfolg praktiziert. Im Gegensatz dazu hat die Biologie in diesem Zeitraum im wesentlichen Erkenntnisse gesammelt, aber eine Umsetzung in technologische Verfahren hat erst zum Ende des auslaufenden Jahrhunderts begonnen. Mit der Biotechnologie hat sich in den letzten 20 Jahren aus der Biologie ein neuer, zukunftssträchtiger Industriezweig entwickelt. Zur Zeit sind die wichtigsten Anwendungsfelder der Biotechnologie Umwelt, Agrar- und Lebensmittelindustrie sowie die Medizin (Medizinische Biotechnologie).

### Medizinische Biotechnologie

Die medizinische Biotechnologie entwickelte sich rasant. Neben dem gesellschaftlichen Nutzen in Form verbesserter Diagnostik und Therapie kam es gleichzeitig zu einer ökonomischen Nutzung. Zweifelsohne wird die biotechnologische Forschung auch in der Zukunft ganz wesentlich für medizinischen Fortschritt sorgen. Wohin die einzelnen Richtungen der medizinischen Biotechnologie gehen können, zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Anwendungen der medizinischen Biotechnologie

Herstellung von therapeutischen Proteinen
Neue Pharmazeutika aus der Genomforschung
Zelltherapie / Gentherapie
Bioartifizielle Organe
Organtransplantation von verschiedenen Spendern
Prophylaktische und therapeutische Impfstoffe

Die Sammlung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Auch ist die Bedeutung der einzelnen Disziplinen in der Zukunft nicht realistisch abzuschätzen. An einigen Beispielen aus der Biotechnologie der Säugerzellen sollen solche Anwendungen beleuchtet werden. Diese Disziplin hat in den vergangenen Jahren besonders stark die Medizin beeinflusst. Dies liegt daran, dass auch der menschliche Organismus aus solchen Zellen aufgebaut ist und sie deshalb zu menschentypischen Leistungen herangezogen werden können, bzw. selbst als Gegenstand therapeutischer Massnahmen benutzt werden können.

\* Vortrag an dem wissenschaftlichen Kolloquium anlässlich der Verleihung der Carl-Friedrich-Gauß-Medaille

### Voraussetzungen und erste Erfolge bei der Entwicklung der Säugerzellbiotechnologie

Eine wichtige Voraussetzung für die Verwendung von Säugerzellen wurde vor etwa 50 Jahren begonnen: Mit der Entwicklung der Zellkultivierung im Reagenzglas und im Bioreaktor wurden diese Zellen der Untersuchung und der technologischen Verwendung zugeführt. Tab. 2 zeigt die Schritte auf, die zur modernen Zellkulturkultivierung gehören. Zunächst wurden hauptsächlich immortale Zelllinien isoliert und kultiviert. Die erste wichtige biotechnische Anwendung erfolgte mit der Herstellung von Virusimpfstoffen. Noch heute spielt die Gewinnung von Virusimpfstoffen durch Vermehrung von Viren auf Zellkulturen eine nicht wegzudenkende Rolle für unsere Gesundheit. Als Beispiele seien die Vakzine gegen Pocken und Polio genannt. Der Pockenimpfstoff nimmt dabei eine einmalige Rolle in der Geschichte der Infektionsbiologie ein. Erstmals ist es durch systematische Impfung gelungen, einen Erreger vollständig aus der menschlichen Population zu entfernen. Auch die flächendeckende Impfung gegen das Poliovirus konnte die Infektionsgefahr für die Heranwachsenden weltweit eliminieren.

Ein entscheidender Schritt ist mit der Technik, zusätzliche Gene in Säugerzellen einzuführen, gelungen. Heute gibt es ein grosses Repertoire von Methoden für den Gentransfer in Säugerzellen (Abb. 1). Die Effizienz von physikalischen und chemischen Methoden ist in der Regel sehr niedrig und nur wenige Zellen erhalten das gewünschte Gen. Anders ist dies, wenn man virale Vektoren einsetzt. Diese Vektoren zeigen wie die Wildtypviren eine hohe Übertragungsrate und sind so konstruiert, dass die dazu notwendigen Virusmerkmale nach Infektion nicht mehr zum tragen kommen. Es handelt sich dabei um abgeschwächte Viren, von denen ein Teil des Virusgenoms entfernt worden ist und durch das gewünschte (z.B. therapeutische) Gen ausgetauscht worden ist. Trotz der hohen Effizienz der Gen-

Tabelle 2: Säugerzellkulturen

---

Herstellung von einzeln vorliegenden Zellen aus menschlichen oder tierischen Geweben
Die Kultivierung dieser Zellen
Die Vermehrung dieser Zellen
Die (Kryo)konservierung dieser Zellen

---

Die Nährstofflösung für Säugerzellkulturen besteht meist aus Medium und Serum:

Medium: Wachstumsflüssigkeit zusammengesetzt aus mehr als 30 bekannten Substanzen (Aminosäuren, Vitaminen, Salzen, Lipiden,....)

Serum: Zellfreie Blutflüssigkeiten aus verschiedenen Spendern. Wichtiger Zusatz in Zellkulturmedien. Serum enthält Proteine und andere Substanzen, die für die Zellvermehrung notwendig sind.

Für einige Zelltypen wurden serumfreie Medien entwickelt. Diese enthalten die notwendigen Wachstumsstimulatoren.

übertragung mit Hilfe viraler Vektoren haben diese noch immer einige Nachteile. So ist in einigen Fällen die Sicherheit noch nicht völlig gewährleistet. Häufiger aber ist der Zeitaufwand und die Technik der Herstellung solcher Viren die Hauptschwierigkeit beim Einsatz.

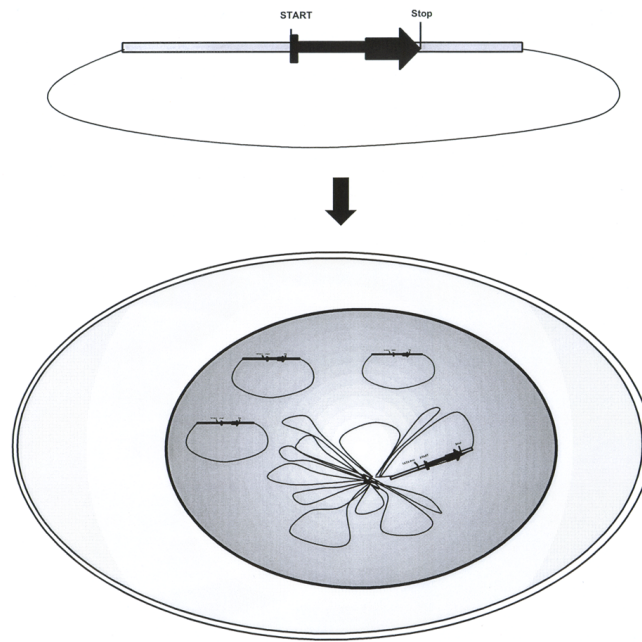


Abbildung 1: Gentransfer in Säugerzellen

Die Abbildung zeigt einen Vektor (oben) mit einem rekombinanten Gen (schwarzer Pfeil), das von regulatorischen Sequenzen (grauer Balken) umgeben ist. Die untere Bildhälfte symbolisiert eine Säugerzelle mit (dunklem) Zellkern. Darin befindet sich die chromosomale DNA (dünner Faden). Beispielhaft ist gezeigt, dass eine Kopie des Vektors in die chromosomale DNA integriert ist, während andere Vektormoleküle sich ausserhalb der chromosomalen DNA (episomal) aufhalten. Um spezifische Gene in Säugerzellen einzubringen, werden zunächst Vektoren gentechnisch hergestellt und in Colibakterien vermehrt. Neben dem Vektorgerüst, das für die Vermehrung in Bakterien notwendig ist (dünne Linie), besitzen die Vektoren meist ein Gen, welches durch umgebende Regulationssequenzen kontrolliert wird. Darüber hinaus enthalten die Vektoren weitere Elemente, die z.B. den Status dieses Gens in einer Säugerzelle beeinflussen. Für das Einbringen des Vektors in die Säugerzellen gibt es verschiedene Methoden, die abhängig sind von der Art der Zelle, der Art des Vektors und einer Reihe von weiteren Randbedingungen. Die Komponenten und der Aufbau des Vektors sowie die Natur der Empfängerzelle entscheiden nun, ob und wie lange der Vektor in der Zelle verbleibt. Meist werden die Vektoren nach kurzer Zeit wieder eliminiert. Besitzen die Vektoren bestimmte Replikationselemente, so kann es zu einer episomalen Vermehrung der Vektoren kommen. Die Weitergabe der Vektorinformation auf die Tochterzellen ist durch die Integration in die chromosomale DNA besser gewährleistet. Dies stellt sicher, dass alle nachkommenden Zellen das Vektorkonstrukt tragen.

### Proteinpharmaka aus Zellkulturen und transgenen Tieren

Die ersten spektakulären Erfolge der Gentechnik wurden bei der Herstellung von Proteinpharmaka aus rekombinanten Organismen erzielt. Eine Reihe von natürlich vorkommenden Proteinen sind sehr effiziente Wirkstoffe, die im Körper mehr oder weniger definierte Reaktionen hervorrufen. Als Beispiele seien das Wachstumshormon, das Insulin, die Interferone, die Interleukine sowie das Erythropoietin (Epo) genannt. Diese Substanzen haben heute ihren festen Platz in der klinischen Therapie. Gelegentlich werden sie sogar, wie das am Beispiel des Erythropoietin zu sehen ist, zum Doping mißbraucht. Zur Herstellung dieser Substanzen können oft Bakterien oder Hefen als billige Produzenten nicht herangezogen werden. Dies gilt vor allem dann, wenn spezifische Modifikationen dieser Proteine für die pharmazeutische Wirkung essentiell sind. Dann greift man auf Säugerzellkulturen zurück.

Eine Alternative zur Produktion in Zellkulturen sind transgene Tiere. Während die Herstellung von rekombinanten Zelllinien relativ einfach von statten geht, ist die Herstellung von transgenen Tieren wesentlich komplizierter und extrem zeitaufwendig (Abb. 2). Vom Zeitbedarf für eine Generation von der Implantation über die Ge-

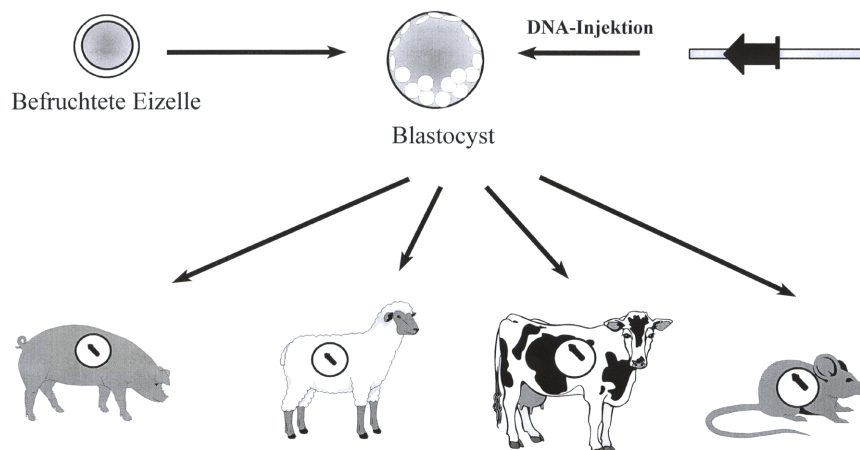


Abbildung 2: Herstellung von transgenen Tieren

In der Abbildung ist die Herstellung der ersten Generation von transgenen Tieren schematisch dargestellt. Der Vektor (rechts oben) wird durch Injektion oder anderen Techniken in einer frühen Embryonalphase (meist in den Blastozysten) transferiert. Es kommt dabei zur Übertragung in die chromosomale DNA einzelner Zellkerne des Embryos. Nach der Implantation des Embryos in eine Ammenmutter reift er zum chimären Organismus heran. Das Tier wird als chimär bezeichnet, weil die transgenen DNA in verschiedenen, aber nicht allen Zellen vorliegt. Wichtig ist, solche Tiere zu finden, welche das Transgen in den Zellen der Keimbahn tragen. Es erfolgt deshalb eine Kreuzung und Überprüfung auf der Übertragung der Erbinformation auf die zweite Generation. Erst wenn dies der Fall ist, kann von einer stabilen transgenen Linie gesprochen werden, die für biotechnologische Anwendungen infrage kommt. In weiteren Kreuzungsschritten werden Tiere hergestellt, welche das Transgen in beiden Schwesterchromatiden tragen (homozygot). Das ergibt eine stabile Züchtung.

burt bis zum geschlechtsreifen Tier kann der enorme Zeitaufwand für die Herstellung einer Herde transgener Nutztiere abgeschätzt werden. Bei dem derzeitigen Stand der Technik werden durch Wahl geeigneter Regulationselemente transgene Proteine hauptsächlich in der Milchdrüse von Schafen, Ziegen oder Kühen hergestellt und mit der Milch ausgeschieden. Die Gewinnung kann relativ leicht über die Milch von geschlechtsreifen Tieren gewonnen werden. Auf diese Weise wird der Organismus des Produzententieres mit dem Protein nicht oder wenig belastet.

Entscheidend für die Wahl zwischen Zellkultur und transgenem Organismus ist die Natur des Proteins, der Bedarf sowie der zu erzielende Preis (Tabelle 3). So ist beispielsweise der Weltbedarf an rekombinantem Interferon wegen der hohen spezifischen Wirksamkeit problemlos durch Zellkulturen zu decken. Auf der anderen Seite werden für die Herstellung großer Mengen an Proteinen zunehmend transgene Tiere als Produzenten in Betracht gezogen. Als Beispiel für den Einsatz von transgenen Tieren für die Proteinproduktion sei die Herstellung von menschlichem Serumalbumin genannt, welches für viele medizinische Anwendungen wie z.B. die Stabilisierung von Injektionslösungen unerlässlich ist. Der Weltjahresbedarf liegt bei 440 Tonnen. Dieser wird zur Zeit noch durch Herstellung aus menschlichem Spenderblut gedeckt. Allerdings hat sich die Aufbereitung dieses Proteins durch Kontrollen und Reinigung von kontaminierenden Krankheitserregern (z.B. HIV oder dem Erreger des menschlichen BSE-Analogen, dem Erreger der Creutzfeld-Jakob-Krankheit) verteuert und man sucht nach billigeren und sichereren Herstellungsmethoden. Zur Zeit werden transgene Rinder hergestellt, die das Protein in grosser Menge produzieren können. Mit einer Herde solcher Tiere kann theoretisch der hohe Bedarf vollständig gedeckt werden.

Tabelle 3: Vergleich der Herstellungsmethoden rekombinanter Proteine

Produkt Qualität	Ausbeute	Etablierung der Produzenten	Produzenten
Nicht modifiziert, Renaturierung benötigt	Hoch	Einfach, schnell, kostengünstig	→ Prokaryonten, einfache Eukaryonten
Modifiziert	Niedrig > mg/ml	Zeitraubend (Monate), teuer	→ Eukaryontenzellen
Modifiziert	Hoch > mg/ml	Zeitraubend (Jahre), sehr teuer	→ Milchdrüsen von transgenen Nutztieren

### Das Klonen von Nutztieren

Die technologische Entwicklung der letzten Jahre hat das Klonen von Nutztieren möglich gemacht. Heute ist das Klonen bei den wichtigsten Nutztierarten wie Schaf, Ziege, Schwein und Rind, gezeigt worden. Abb. 3 zeigt schematisch die Vorgehensweise. Zunächst ist diese Methode geeignet, schnellere Züchtungserfolge zu erhalten. Die Kombination der transgenen Tierherstellung mit dem Klonen erlaubt es aber auch, in sehr viel kürzeren Schritten zu einer Herde von identischen transgenen Nachkommen zu kommen. Der Schlüssel liegt beim Einbringen des Vektors in die somatischen Zellen des Spender-tiers, die zur Übertragung in die entkernte Eizelle herangezogen werden. Dies führt zu einer Nachkommenschaft mit sicherer Keimbahnresidenz des übertragenen Gens. Damit erhöht diese Methode auch die Schnelligkeit bis zur Erreichung der pharmazeutischen Produktion.

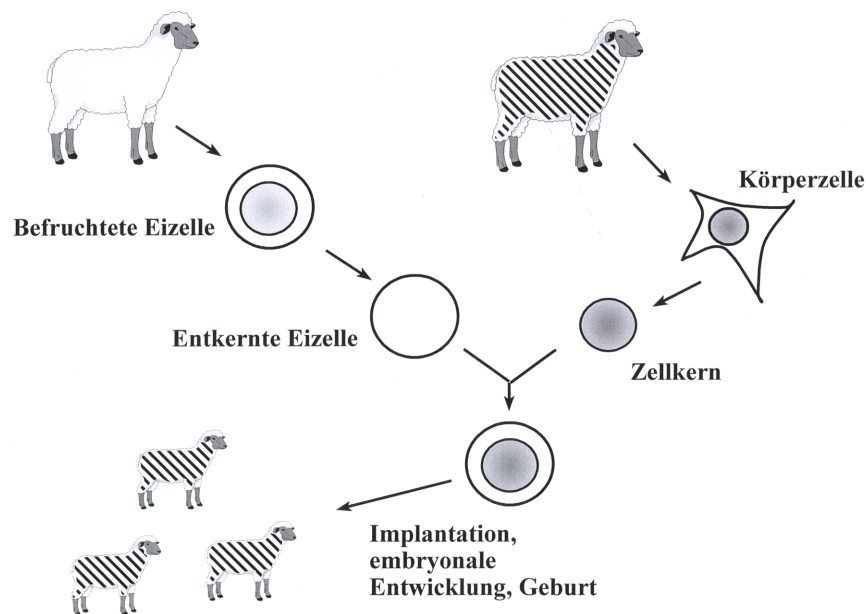


Abbildung 3: Das Klonen von Nutztieren

Beim Klonen werden von einem neugeborenen oder erwachsenen Tier somatische Zellen (Das sind alle Zellen, die nicht zur geschlechtlichen Reproduktion dienen können) entnommen. Durch Zellfusion mit zunächst befruchteten und dann entkernten Eizellen eines weiblichen Spendertiers entstehen Zellen, welche die Erbinformation des Spendertiers enthalten. Diese Zellen läßt man im Reagenzglas bis zur Blastozyste heranreifen und implantiert sie dann in eine Ammenmutter. Die Nachkommen tragen ausschließlich die Erbinformation des Tieres, aus dem die Spenderzellen stammen (gestreift) und sollten somit mit diesem identisch sein. Mit kleinen Einschränkungen ist dies tatsächlich so.

### **Die Xenotransplantation, ein Weg zur Abhilfe des Spenderorganmangels?**

Die genetischen Veränderungen und das Klonen transgener Nutztiere machen nun auch eine neue Therapievariante möglich, die Xenotransplantation. Während bei der herkömmlichen Transplantation Organe von Mensch zu Mensch übertragen werden, geht man bei der Xenotransplantation von einer Übertragung von tierischen Zellen oder Organen auf den Menschen aus. Für die medizinische Praxis kommt hauptsächlich das Schwein als Zell- und Organspender für den Menschen infrage. Die Gründe dafür liegen in den ähnlichen physiologischen Charakteristika und Organgrößen der beiden Organismen. Wichtig ist, dass ethische Gründe (wie zum Beispiel bei der Verwendung von Affenorganen) keine Rolle spielen. Die Reproduktion von Schweinen ist vergleichsweise schnell und der Bedarf an Spenderorganen könnte daher ohne Schwierigkeiten gedeckt werden. Eine wesentliche und zur Zeit noch nicht gelöste Hürde stellt das Abwehrsystem des Menschen dar. Der Mensch verfügt über eine Reihe von Mechanismen, die für die Abstoßung von Xenotransplantaten vorhanden sind. Man versucht durch gentechnische Veränderung der Spendertiere ihre Organe gegen die menschliche Abwehr resistent zu machen. Obwohl die ersten Hürden dabei genommen sind, dürfte ein endgültiger Erfolg noch einige Jahre auf sich warten lassen. Ein weiteres Problem bei der Xenotransplantation ist das Risiko, Viren des Spenders auf den Menschen zu übertragen. Dies ist nicht nur für den individuellen Spender ein Problem, sondern es gilt auch auszuschließen, dass bei dieser Übertragung zunächst harmlose Tierviren an den menschlichen Organismus angepaßt werden. Dies könnte zu einer Ausbreitung führen, wie man dies von HIV kennt. Trotzdem stellt die Xenotransplantation ein wichtiges Potential zur Überwindung des derzeit herrschenden und in der Zukunft immer stärker zunehmenden Mangels an Spenderorganen dar.

### **Stammzellen für die Regeneration von Geweben und Organen**

Bei der Übertragung von Spenderzellen und Organen von Mensch und Tier ist man immer mit Problemen der Immunabwehr konfrontiert. Man kann davon ausgehen, dass die Empfänger lebenslang immunsuppressive Medikamente nehmen müssen. Mit der Anwendung von Zelltherapien zeichnet sich eine neue Perspektive ab. In Tabelle 4 ist die

Tabelle 4: Hauttransplantation bei schweren Verbrennungen

- 
- Entnahme von Hautstücken aus unverletzten Bereichen des Verbrennungspatienten
  - Isolierung der Keratinozyten,
  - Vermehrung als Zellkultur (mehr als 1000fach)
  - Kultivierung als einzellige Schicht auf synthetischen Unterlagen
  - Transplantation dieser „Hautersatzstücke“ auf verbrannte Bereiche
-



Hautzelltransplantation, wie sie bereits bei schweren Verbrennungen praktiziert wird, zusammengefasst. Dazu werden Patientenzellen im Reagenzglas vermehrt und zu einem Hautersatz zusammengefügt. In den isolierten Hautzell-populationen sind Stammzellen enthalten, welche diese starke Vermehrung erlauben.

Was sind Stammzellen? Am eindruckvollsten ist dies am Beispiel der befruchteten Eizelle zu sehen: aus dieser entwickelt sich ein multizellulärer Organismus, dessen Zellen und Gewebe sich soweit differenziert haben, dass sie die spezifischen Funktionen jedes Organs im Körper wahrnehmen können. Während der Embryo sich entwickelt, bekommen die spezifischen Zellen eine Determination, Gewebe und Organe zu bilden. Selbst wenn der Organismus erwachsen ist, behalten viele Gewebe und Organe eine Homeostase aufrecht. Dabei wird das Sterben von Zellen, das durch natürlichen Zelltod oder Verletzung hervorgerufen wird, durch Nachwachsen von Zellen wieder kompensiert. Bekannte Beispiele sind die Regeneration von partiell zerstörtem Lebergewebe sowie die spontane Heilung von verletzter Haut. Die Epidermis, das Haar, die Darmwand sowie das blutbildende System des erwachsenen Organismus unterliegen einer natürlichen dynamischen Fluktuation. Selbst in Abwesenheit von Verletzungen bilden diese Organe ständig neue Zellen, die sich teilen, differenzieren und sterben. Diese erstaunliche Regenerationsfähigkeit ist direkt auf die Existenz von Stammzellen zurückzuführen, ein Geschenk der Natur an multizelluläre Organismen. Stammzellen haben sowohl die Eigenschaft sich selbst zu erneuern, d.h. sich zu teilen und neue Stammzellen zu bilden, als auch die Fähigkeit in bestimmte Organe oder Gewebe zu differenzieren. Während embryonale Stammzellen mit ihrer Fähigkeit in der Lage sind, alle Wege der Differenzierung für die Ausbildung eines Organismus zu beschreiten und somit als totipotent bezeichnet werden, haben die Stammzellen, welche in den Organen von Erwachsenen residieren, ein kleineres Entwicklungspotential. Oft sind sie nur in der Lage ein ganz begrenztes Programm von wenigen Schritten zu durchlaufen und können nur ganz wenige Zelltypen bilden. Allerdings haben bestimmte Stammzellen ein sehr viel größeres Potential als ursprünglich angenommen wurde, und können bei Bedarf die Differenzierung in verschiedene Richtungen einschlagen. So kann man hoffen, Stammzellen zur Regeneration von Geweben und Organen einzusetzen (Abb. 4). Voraussetzung ist, dass es möglich ist, Stammzellen zu kultivieren, sie zu vermehren und sie dann gezielt in bestimmte Differenzierungsrichtungen zu programmieren. Eine der Visionen ist es, zur Heilung von Diabetes die Übertragung von im Labor gezüchteten Inselzellen der Bauchspeicheldrüse zur Regeneration des ganzen Organs einzusetzen. Eine andere Möglichkeit bestünde in der Therapie von schweren Herzkrankheiten. Hierfür werden aus Stammzellen gewonnene Herzmuskelzellen in den Herzmuskel des Patienten transplantiert. In Tieren sind solche Experimente schon geglückt. Man geht davon aus, dass dies eines Tages auch beim Menschen möglich sein wird. Neben den gegenwärtigen Schwierigkeiten Stammzellen zu isolieren und sie von begleitenden, anders differenzierten Zellen abzutrennen, geht es hauptsächlich darum Kultivierungsverfahren zu finden, welche die Stammzellen in definierte Differenzierungsrichtungen zu treiben. Dazu ist es notwendig, die richtigen biochemischen Signalmoleküle zur Verfügung zu stellen und ggfs. auch den

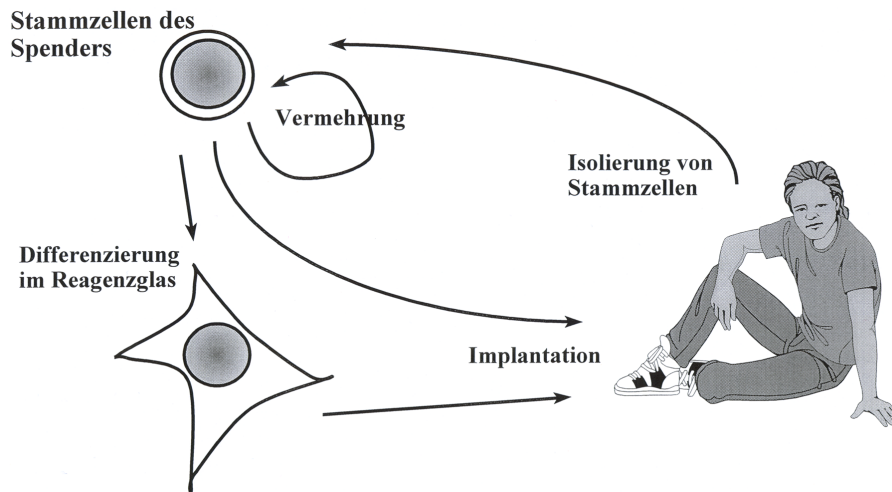


Abbildung 4: Schema einer zukünftigen Stammzelltherapie

Aus dem Gewebe des Patienten werden Stammzellen isoliert und vermehrt. Danach gibt es zwei Möglichkeiten. Durch Anlegen geeigneter Bedingungen (vgl. Text) wird die Differenzierung der Zellen im Reagenzglas oder Bioreaktor in die gewünschte Richtung erzwungen. Danach werden die Zellen in das erkrankte Organ gebracht, wo sie die ausgefallene Funktion übernehmen sollen. Alternativ dazu können die vermehrten Stammzellen direkt zur Differenzierung in das Patientengewebe implantiert werden. Dabei sorgen die umliegenden Zellen für die korrekte Differenzierung.

Kontakt mit anderen Zellen zu ermöglichen. Zur Zeit wird untersucht, inwieweit Stammzellen im Reagenzglas zu differenzieren sind, bzw. in welchem Zustand Stammzellen in das Empfängerorgan zur Regeneration des Gewebes vor Ort übertragen werden müssen.

Während im obigen Text von somatischen Stammzellen ausgegangen wurde, stellt sich eine Alternative mit der Verwendung von embryonalen Stammzellen. Diese sind totipotent und haben somit die Kapazität, alle differenzierten Zellen zu bilden. Gelänge dies auch in der Zellkultur, so könnten sie theoretisch als Ersatz für alle Gewebearten verwendet werden. Interessant wird diese Überlegung erst, wenn man die Methodik des Klonens hinzuzieht. Durch Einbringen von Kernen aus Körperzellen des Patienten in entkernte, befruchtete Eizellen (von Mensch oder Tier) würden individualspezifische, und damit der Immunabwehr des Patienten nicht ausgesetzte, totipotente Stammzellen entstehen. Diese Stammzellen könnten für den Gewebeersatz herangezogen werden. Diese Vorgehensweise wird als „Therapeutisches Klonen“ bezeichnet. Spätestens hier sind aber ethische und rechtliche Aspekte zu bedenken. So verstößt die hier geschilderte Vorgehensweise gegen das deutsche Embryonenschutzgesetz.

### **Die therapeutische Immunisierung, eine neue Methode der Tumorthherapie**

Im letzten Teil dieses Aufsatzes soll eine neue Richtung in der Therapie von Tumorerkrankungen vorgestellt werden. Die Grundlage der heute erfolgreich angewandten Tumorthherapie ist neben der Früherkennung die chirurgische Entfernung des Tumorgewebes, sowie die Strahlen- und Chemotherapie. Ziel der letzteren ist es, Tumorzellen spezifisch abzutöten und die normalen Zellen des Organismus so wenig wie möglich zu belasten. Dies ist, wie wir wissen, nur begrenzt möglich. Eine Variation der biologischen Krebsbekämpfung setzt auf die sogenannte therapeutische Tumorstimmung. Dabei wird das Immunsystem des Patienten in einer Weise aktiviert, dass die Tumorzellen erkannt und eliminiert werden. Grundlage dieser Überlegungen ist, dass Tumorzellen Proteine herstellen, die in den anderen Zellen des Organismus nicht oder nur marginal vorkommen. Diese Proteine werden Tumorantigene genannt. Heute kennt man bereits einige Tumorantigene. Das Immunsystem soll dann gegen die Antigen-tragenden Tumorzellen scharf gemacht werden. Es bedarf dazu der Beladung und Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen (APC) mit den Tumorantigenen. Deshalb ist es das Hauptziel der Therapie, das immunisierende Antigen in APCs zu bringen. Dendritische Zellen aus dem Blut oder Knochenmark sind professionelle APCs. Wenn diese das Tumorantigen zusammen mit kostimulatorischen Signalen präsentieren, werden spezifische T-Zellen des Patienten aktiviert. Diese übernehmen dann die Attackierung der Tumorzellen (Abb. 5).

Viele Entwicklungen in den letzten Jahren haben zur Realisierung verschiedener Varianten von Tumorstimmungen geführt. Zu diesen zählt die Isolierung und Reifung der antigenpräsentierenden Zellen, die Erkennung und Isolierung von tumorspezifischen Antigenen und deren kodierende Gene sowie die Übertragung der Antigene auf die antigenpräsentierenden Zellen. Die einzelnen Schritte für eine Therapievariante sind in Tabelle 5 aufgelistet. Während diese Methode im Tiermodell hervorragende Wirkung zeigt, ist es bis zur erfolgreichen Behandlung von menschlichen Tumoren noch ein weiter Weg. Eines der Hauptprobleme ist die Tatsache, dass Tumore oft Varianten entwickeln. Bestimmte Eigenschaften, z.B. die Herstellung einzelner Tumorantigene, gehen dabei verloren, dafür zeigen sie aber neue Eigenschaften. Für die vollständige Heilung geht es also darum, möglichst viele Tumorantigene zu isolieren und diese effizient in antigenpräsentierenden Zellen zu exprimieren. Trotz der noch nicht weit entwickelten Technologie haben erste Versuche am Menschen erstaunlich gute Ergebnisse gezeigt.

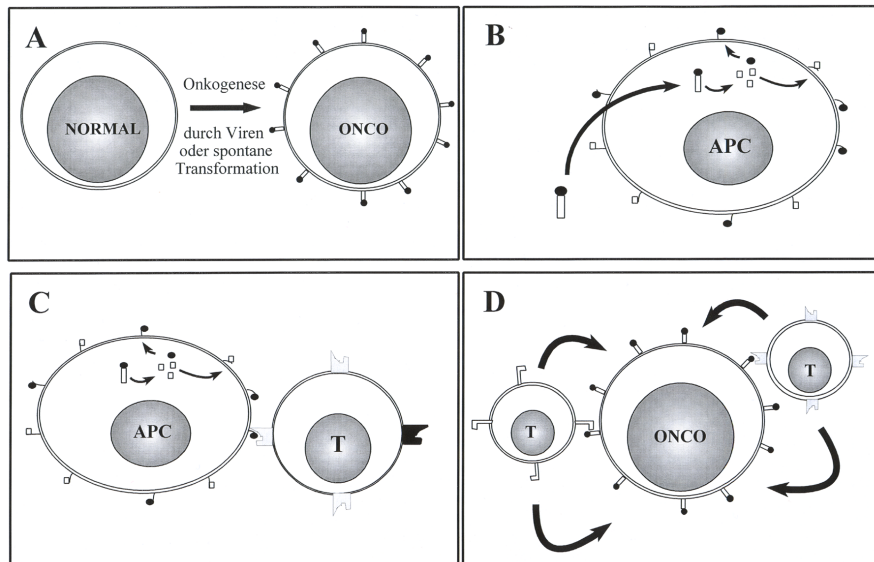


Abbildung 5: Die therapeutische Immunisierung

Bei der Entstehung von Tumorzellen (ONCO) aus normalen Zellen werden neue Moleküle, u.a. Tumorantigene, hergestellt. Beispielfhaft ist ein Tumorantigen auf der Zelloberfläche der Tumorzelle dargestellt (A). Im Labor werden die Antigene oder ihre Gene isoliert und auf antigenpräsentierende Zellen (APC) des Patienten übertragen (Beladung). Dort werden diese Antigene in Fragmente zerlegt. Die Fragmente (dargestellt als schwarze Kreise oder offene Kästchen) werden mithilfe anderer Moleküle (Mitglieder des MHC-Komplexes) auf der Zelloberfläche der APCs präsentiert (B). Durch diese Präsentation des zerlegten Tumorantigens werden spezifische T-Zellen (T) des Patienten aktiviert. Hier ist die Aktivierung einer T-Zellspezies, die für eines der beiden Tumorantigenfragmente (schwarzer Kreis) spezifisch ist, dargestellt (C). Die so aktivierten T-Zellen übernehmen dann das Aufspüren und die Attackierung der Tumorzellen (D).

Tabelle 5: Strategie für eine therapeutische Tumorstimmung

---

Isolierung der Gene von Tumorantigenen

Herstellung von rekombinanten Virusvektoren, welche die Tumorantigene exprimieren können.

Isolierung von antigenpräsentierenden Zellen (APC) aus den Patienten (dendritische Zellen)

Infektion der dendritischen Zellen mit den rekombinanten Virusvektoren

Implantation der modifizierten dendritischen Zellen in den Patienten

Immunreaktion des Patienten ausgelöst durch die dendritischen Zellen

Eliminierung der Tumorzellen.

---

**Literaturliste**

- H. HAUSER: Heterologous expression of genes in mammalian cells. In: Mammalian Cell Biotechnology in Protein Production. (H. Hauser and R. Wagner, eds.) De Gruyter, Berlin, 1-32 (1997).
- M. FUSSENEGGER, J. BAILEY, H. HAUSER, P.P. MUELLER: Genetic Optimization of Recombinant Protein Production by Mammalian Cells. TIBTECH, **17**, 35-42 (1999).
- E. FUCHS, J.A. SEGRE: Stem cells, a new lease of life. Cell **100**, 143-155 (2000).
- F.H. GAGE: Cell therapy. Nature **392**, 18-24 (1988).
- R. LANGER, J.P. VACANTI: Tissue Engineering. Science **260**, 920-926 (1993).
- J.L. PLATT: New direction for organ Transplantation. Nature **392**, 11-17 (1998).
- D.M. PARDOLL: Cancer vaccines. Nature Medicine **4**, 525-531 (1998).

---

Dr. rer. nat. Hansjörg Hauser  
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF)  
Bereich für Molekulare Biotechnologie  
Mascheroder Weg 1 · D-38124 Braunschweig  
e-mail: HHA@GBF.DE